

ARTÍCULO ORIGINAL

Caracterización de las respuestas inmunocelular y humoral en pacientes con virus del papiloma humano

Characterization of humoral and cellular immune responses in patients with human papilloma virus

MsC. María del Carmen Clares Pochet, MsC. Belkis María Ferrer Cosme, MsC. Magda Domínguez Cardosa, MsC. Rosina Medina Ferrer y MsC. Vivian Robert Tamayo

Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo y transversal de 30 féminas con infección por el virus del papiloma humano, atendidas en la consulta de Inmunología del Policlínico de Especialidades perteneciente al Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres" de Santiago de Cuba, desde junio del 2009 hasta igual mes del 2010, a fin de caracterizarlas según la respuesta inmunitaria. Para evaluar la respuesta inmune celular y humoral se empleó el test de rosetas y la cuantificación de inmunoglobulinas, respectivamente. En la serie prevaleció la infección por el virus antes mencionado en las mujeres de 25-35 años (40,0 %), en especial las procedentes de la zona urbana y se evidenció una disminución de la respuesta celular significativa con relación a la humoral.

Palabras clave: mujer, infección, virus del papiloma humano, respuesta inmune celular, respuesta inmune humoral, atención primaria de salud.

ABSTRACT

A descriptive and cross-sectional study was carried out in 30 females infected with the human papilloma virus, attended in the office of Immunology of the Specialty Polyclinic belonging to "Saturnino Lora" Provincial Clinical Surgical Teaching Hospital in Santiago de Cuba, from June 2009 to June 2010, in order to characterize them according to immune response. To evaluate the humoral and cellular immune response rosetting assay and quantification of immunoglobulines were used respectively. Women between 25-36 years of age (40 %) infected with this virus, especially those coming from urban areas, prevailed in the series, and a significant decrease of the cellular response as compared to the humoral response was evidenced.

Key words: woman, infection, human papilloma virus, cellular immune response, humoral immune response, primary health care.

INTRODUCCIÓN

Los virus están relacionados con las enfermedades humanas antiguamente más conocidas y con algunas de las recientemente descritas como el virus de inmunodeficiencia humana o VIH. ¹ Además, forman un grupo completamente diferenciado dentro de los agentes infecciosos. ²

Por otra parte, el virus del papiloma humano (VPH) pertenece a la familia *Papillomaviridae*; es un virus sin envoltura, formado por un ADN de doble cadena circular y constituye un epiteliotrópico que infecta la capa basal de los epitelios queratinizados y mucosos.

Cabe decir que se han identificado más de 100 genotipos de partículas del VPH y al menos más de 40 pueden infectar el aparato anogenital. Este virus se puede subdividir en dos grupos:

- De "bajo riesgo oncológico": principalmente los tipos 6, 11 y 42 que producen condilomas acuminados y neoplasias intraepiteliales de bajo grado de progresión maligna.
- De "alto riesgo oncológico": los tipos 16, 18, 31 y 45, localizados en neoplasias intraepiteliales de alto grado de invasividad.

La infección genital causada por el virus del papiloma humano es una enfermedad de transmisión sexual común que afecta a millones de personas. ³ Se estima que al menos 50 % de la población sexualmente activa la contraerá en algún momento de su vida. ¹⁻³

Aproximadamente 33 000 mujeres fallecen cada año en América Latina y el Caribe debido al cáncer de cuello uterino, cifra que continuará su incremento si no se introducen vacunas y programas de diagnóstico accesibles.

Se plantea que en el mundo la mayor frecuencia del VPH de alto riesgo oncogénico se encuentra en África y América Latina, con los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58 y 59. De estos el más frecuente en América Latina es el VPH 16.

En Centroamérica y Sudamérica predominan los virus de alto riesgo VPH 33, 39 y 59. De igual manera, el VPH 16 es el más frecuente en el mundo, excepto en Argelia e Indonesia donde el VPH 18 es el más usual. Asimismo, el VPH 45 tiene alta incidencia en África occidental. ⁴⁻⁵

Al respecto, estudios realizados en Cuba sobre la prevalencia de este virus en grupos de riesgo de la población femenina indican que el tipo más frecuente es el VPH 16, aunque también aparecen otros tipos que incluso pueden coinfectar a una misma paciente.

En la actualidad se estudian las féminas pertenecientes a varios grupos de riesgo, entre los cuales figuran: citología cervical alterada, afecciones malignas de cabeza y cuello, así como seropositivas al VIH.

Uno de los problemas más severos radica en que estos virus están relacionados con el cáncer genital en ambos sexos y de la misma forma que con otras enfermedades de transmisión sexual ocasionadas principalmente por virus, no hay síntomas ni lesiones evidentes, lo cual provoca que la infección se disemine fácilmente a otras personas. ⁶⁻⁸

Generalmente, la infección por el virus del papiloma humano de alto riesgo no causa problemas de salud, pero en ocasiones, puede provocar cambios celulares. Con el tiempo, estos cambios si no son tratados, pueden conducir al cáncer de cuello uterino y a otros menos comunes, tales como: vulva, vagina, ano y pene. Solo la infección persistente del VPH de alto riesgo -- aquella que no desaparece durante años-- aumenta el riesgo de esta afección en las personas.

Por las razones antes expuestas, la detección precoz mediante cribados sistemáticos representa una estrategia de prevención secundaria muy eficiente para evitar el cáncer cervical.⁹⁻¹⁰

Todo lo anterior demuestra que la inmunidad hacia el virus es de vital importancia en la prevención del desarrollo de la neoplasia cervical. La respuesta inmune mediada por linfocitos T hacia los antígenos del VPH está restringida por el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), por esta razón ciertos fenotipos de HLA se correlacionan con una respuesta inmune efectiva contra el virus del papiloma humano.¹¹⁻¹³

La alta prevalencia de las infecciones por el VPH en este medio constituye un importante problema para la salud por el riesgo que tiene su relación con el cáncer genital, tanto en mujeres como en hombres, razón por la cual se efectuó esta investigación que permitirá la modificación de conductas y acciones médicas al valorar a estos pacientes desde los puntos de vista clínico e inmunológico.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y transversal de 30 féminas entre 15 y 55 años con infección por el virus del papiloma humano, atendidas en la consulta de inmunología del Policlínico de Especialidades perteneciente al Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres" de Santiago de Cuba, desde junio del 2009 hasta igual mes del 2010, a fin de caracterizarlas según la respuesta inmunitaria.

Entre las variables analizadas figuraron: edad, sexo y lugar de procedencia de las pacientes. Para medir la respuesta inmune celular y humoral se empleó la técnica de rosetas espontánea y activa, así como la cuantificación de inmunoglobulinas, respectivamente.

RESULTADOS

Como se muestra en la tabla 1, el grupo etario más afectado por el virus del papiloma humano fue el de las féminas de 25-35 años (40,0 %), seguido por las de 15-34 años (30,0 %); sin embargo, en las mujeres de 35-44 y más de 45 años se observó una disminución de la infección con 23,3 % y 6,6 % respectivamente.

Tabla 1. Pacientes con infección por VPH y grupo etario

| Grupo de edades (en años) | Femeninas | |
|------------------------------|-----------|-------|
| | No. | % |
| 15-24 | 9 | 30,0 |
| 25-34 | 12 | 40,0 |
| 35-44 | 7 | 23,3 |
| Más de 45 | 2 | 6,6 |
| Total | 30 | 100,0 |

En la figura 1 se aprecia que 53,0 % de las infectadas por el virus procedían de la zona urbana, seguidas de las que vivían en las zonas semiurbanas con 27,0 % y de la zona rural con solo 20,0 %.

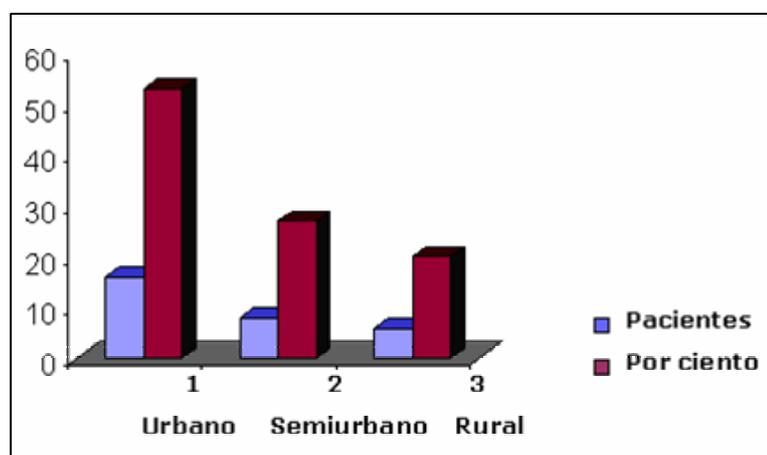


Fig 1. Procedencia de las pacientes con infección por el virus del papiloma humano

Con respecto a la respuesta inmune celular en las pacientes infectadas por el VPH (tabla 2), la población de linfocitos T formadores de rosetas mostró una media en el grupo control normal de 71,3 % para la roseta espontánea y para la roseta activada de 33,4 %, mientras que en el grupo estudio se observó una disminución de la media de 65,2 % para los linfocitos T formadores de roseta espontánea y de 26,9 % para la roseta activada.

Tabla 2. Respuesta inmune celular en pacientes con PVH

| | Grupo control n=19 | | Grupo estudio n=30 | |
|-------------------|--------------------|-----|--------------------|------|
| | \bar{x} | DS | \bar{x} | DS |
| Roseta espontánea | 71,3 % | 2,1 | 65,2 % | 11,3 |
| Roseta activa | 33,4 % | 2,4 | 26,9 % | 4,7 |

\bar{x} = Media DS = Desviación Estándar

En cuanto a las inmunoglobulinas séricas (G, A, M), no se encontraron diferencias significativas en los valores obtenidos con relación a los de referencia (tabla 3).

Tabla 3. Respuesta inmune humoral en pacientes con infección por VPH

| | Inmunoglobulina G | Inmunoglobulina A | Inmunoglobulina M |
|-------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Media | 1257,5 mg/dL | 249,7 mg/dL | 154,0 mg/dL |
| DE | 426,7mg/dL | 72,9 mg/dL | 50,9 mg/dL |

DISCUSIÓN

El papiloma virus es una enfermedad de transmisión sexual común que afecta a millones de personas en el mundo, razón por la cual se han realizado múltiples estudios acerca de su incidencia en la población. En este trabajo no hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a otros, en cuanto a la edad, puesto que se señala que la edad promedio de la infección por este virus está entre los 15-25 años, al inicio de la vida sexual;⁴⁻⁶⁻¹⁰⁻¹⁴ sin embargo, en este trabajo estuvo entre los 25-34 años.

La prevalencia de ADN del VPH está asociada a la edad. Típicamente es más alta al inicio de las relaciones sexuales y responde al patrón de comportamiento sexual de la comunidad. El predominio de esta afección se produce entre los 20 y 30 años; solo 2,5 % de los pacientes tienen más de 50 años.¹⁵⁻²⁰⁻²¹

En las poblaciones liberales, donde el número de compañeros sexuales distintos ocasionales es elevado, la preponderancia para esta enfermedad puede ser de 30-40 % en los grupos de 15-25 años. Este primer pico de prevalencia va seguido por una disminución muy marcada, de modo que en las edades intermedias (25-40 %) la detección viral se estabiliza a niveles entre 3 y 10 %.²⁰⁻²¹

Dunne EF *et al*²⁰ refieren que en 1995, Cox manifestó que la incidencia del VPH disminuía con la edad debido a la disminución de parejas múltiples, la adquisición de una inmunidad para el virus o por el tropismo celular en la expresión viral.

En este estudio se observó que con el aumento de la edad disminuyó la infección, debido a la inmunidad adquirida y a la mayor estabilidad en las parejas. De igual manera, algunos autores refieren que en las edades intermedias la detección viral se estabiliza y la fracción prevalente se interpreta como medida indirecta del grupo de mujeres portadoras crónicas de la infección viral, así como del grupo de riesgo para la progresión neoplásica.²⁰

Desde el punto de vista epidemiológico, las pacientes estudiadas con infección por el virus del papiloma humano procedían de las zonas urbanas preferentemente, lo cual coincide con otros estudios donde la alta prevalencia de las infecciones por este virus en estas zonas con respecto a las otras áreas poblacionales se debe a que poseen mayor cantidad de habitantes y son diversas, expuestas a la contaminación y diseminación de la infección viral.⁸⁻¹⁰

Los datos obtenidos están muy relacionados y responden al patrón de comportamiento sexual de la comunidad; además se asocian a factores medioambientales de riesgo de la infección, tales como: tabaquismo y no uso regular de medios de protección, en especial el condón.¹⁻⁴⁻¹⁰

Según se refiere en algunas bibliografías médicas, a escala mundial el patrón epidemiológico es similar; sin embargo, se han sugerido diferencias geográficas con respecto a las conductas sexuales y al nivel sociocultural.⁸⁻¹⁰

Aunque se desconocen muchos aspectos de la respuesta inmune contra el virus del papiloma humano, se sabe que esta es crucial en la patogénesis de la infección.¹⁰

Cabe decir que aspectos inmunológicos y genéticos del hospedero son importantes para el resultado de la enfermedad, los cuales se asocian a la infección por este virus.¹⁵⁻¹⁶

El sistema inmune utiliza tanto elementos de la inmunidad natural como respuestas mediadas por linfocitos T y B para hacer frente a las infecciones virales.²⁰ En este estudio hubo una disminución de la respuesta inmune celular en las pacientes adultas jóvenes con el virus del papiloma humano, lo cual coincide con otros trabajos donde se notifica que la respuesta inmunológica controla la infección por el VPH en la mayoría de las mujeres, debido a que estas infecciones son transitorias. Sin embargo, en una proporción pequeña de féminas deviene en persistente y lleva al desarrollo de lesiones precancerosas y al cáncer.¹⁷⁻¹⁸

Resulta oportuno señalar que en 90 % de los casos, el sistema inmunitario combate naturalmente la infección por este virus en un período de 2 años, esto ocurre tanto en los tipos de alto como en los de bajo riesgos. El incremento de la incidencia y progresión de las infecciones por VPH en pacientes inmunosuprimidas ilustra la importancia que en la definitiva resolución y control de la infección, tiene la respuesta citotóxica mediada por los linfocitos T.^{19,20}

La respuesta inmune humoral tiene entre sus funciones, la de ser capaz de eliminar nuevas infecciones.²⁰ Aunque en este estudio no se encontraron diferencias significativas en los valores obtenidos con relación a los de referencia, algunos autores plantean que una de las funciones más importantes de los anticuerpos en la defensa contra los virus es la neutralización porque si ocurre una neutralización efectiva se aborta la infección viral, pues no ocurre infección de la célula diana ni replicación viral.¹²⁻¹⁵⁻²⁰

Estudios recientes han mostrado anticuerpos contra las proteínas E4 y E7 del VPH-16 en pacientes con lesiones intraepiteliales del cervix; sin embargo, estos anticuerpos son incapaces de eliminar las lesiones ya establecidas.

El papel protector de los anticuerpos y los factores que controlan la regresión de la infección por el virus del papiloma humano constituyen aspectos fundamentales a tener en cuenta para la obtención y uso de una vacuna preventiva.¹¹⁻¹⁵

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rigol Ricardo O. Obstetricia y ginecología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004. p.396.
2. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. Microbiología Médica. 14 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006. p. 41-7.
3. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet. 2007;370(9590):890-907.
4. Lewis Merle J. Análisis de la situación del cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe. Washington DC: OPS;2004.

5. Bosch FX. Epidemiología de las infecciones por el virus del papiloma humano: nuevas opciones para la prevención del cáncer cervicouterino. En: Alonso P, Lazcano E, Hernández M. Cáncer cervicouterino. Diagnóstico, prevención y control. 2 ed. México: Editorial Médica Panamericana;2005. p. 203-6.
6. Spinelli OM, Altamirano EM. Efecto citopático por el virus del papiloma humano (HPV). Rev Facultad de Ciencias Médicas. 2003;1(1):40-41.
7. Llop Hernández A, Váldez-Dapena Vivanco MM, Zuazo Silva JL, Acosta Herrera B, Álvarez Vera MM, Bello Corredor MM, et al. Microbiología y Parasitología Médicas. t 2. La Habana: Editorial Ciencias Médicas;2001. p.44-7.
8. Muñoz N, Boch FX, Sanjosé S de, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med. 2003;348:518-27.
9. Collins SI, Mazloomzadeh S, Winter H, Rollason TP, Blomfield P, Young LS, et al. Proximity of first intercourse to menarche and the risk of human papillomavirus infection: A longitudinal study. Int J Cancer.2005;114(3):498-500.
10. Aguilar Fabré K, Ríos Hernández MA, Hernández Menéndez M, Aguilar Vela de Oro FO, Silveira Pablos M, Nápoles Morales M. Papiloma viral humano y cáncer de cuello uterino. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2008 [citado 15 Ener 2011];34(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2008000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
11. Diaz ML. Human papilloma virus: prevention and treatment. Obstet Gynecol Clin North Am. 2008;35(2):199-217.
12. Tamayo Lien T, Varona Sánchez J. Infección por papiloma virus humano en adolescente. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2006 [citado 8 May 2011];32(2). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol32_2_06/gin12206.htm
13. Gearhart PA, Randall TC, Buckley RM Jr, Higgins RV. Human papillomavirus. [citado 8 May 2011]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/219110-overview>
14. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial de prevención y control de las infecciones de transmisión sexual: 2006-2015: romper la cadena de transmisión; 2007 [citado 15 Jun 2011]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789243563473_spa.pdf
15. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. Virology. 2004;324(1):17-27.
16. Cervantes J. Infección por papilomavirus humano y riesgo inmunológico de cáncer de cuello uterino. Ginecol Obstet (Perú). 2003;49(1):53-8.
17. Plummer M, Schiffman M, Castle PE, Maucort-Boulch D, Wheeler CM. A 2 Year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or

- low-grade squamous intraepithelial lesion. *J Infect Dis.* 2007;195(11):1582-9.
18. Denny L, Kuhn L, De Souza M, Pollack AE, Dupree W, Wright TC. Screen-and-treat approaches for cervical cancer prevention in low-resource settings: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294(17):2173-81.
 19. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev.* 2003; 16(1):1-17.
 20. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. Prevalencia de la infección a VPH entre mujeres de EEUU. *JAMA.* 2007;297(8):813-9.

Recibido: 7 de junio de 2012. □□

Aprobado: 29 de junio de 2012.

María del Carmen Clares Pochet. Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", avenida Libertadores s/n, entre calles 4ta y 6ta, reparto Sueño, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: clares1140@ucilora.scu.sld.cu